

B2**IMMUNOPOTENTIATION AGENT**

Patent number: JP11292737
Publication date: 1999-10-26
Inventor: IWAI ICHIRO; NAGANUMA MASAOKO; HATAO MASATO; YAMAGUCHI KENJI; KUWABARA TOMOHIRO; YAGI EIICHIRO
Applicant: SHISEIDO CO LTD
Classification:
- international: A61K7/00; A61K7/00; A61K7/50; A61K31/07; A61K31/195; A61K31/34; A61K31/35; A61K31/355; A61K31/52; A61K38/00
- european:
Application number: JP19980064007 19980227
Priority number(s): JP19980050184 19980216; JP19980064007 19980227

Report a data error here**Abstract of JP11292737**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin immunopotential agent for inhibiting decrease in the immune function of skin caused by ultraviolet rays by external use by including glutathione and a specific substance. **SOLUTION:** This skin immunopotential agent contains (A) glutathione and (B) at least one kind selected from α -, β - or γ -carotin, lycopene, cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin, isozeaxanthin, rhodoxanthin, capsanthin, crocetin, 1,4-diazadicyclooctane, 2,5-dimethylfuran, 2-methylfuran, 2,5- diphenylfuran, 1,3-diphenylisobenzofuran, α -, β -, γ - or δ -tocopherol, histidine, dopa, tryptophan, methionine, alanine, α - glucosylrutin, rutin, quinoline, sodium dodesylsulfate, sodium azide, chlorophyll, catechin, squalene or proanthocyanidin preferably in proportions of 0.0005-20.0 wt.% and 0.001-10.0 wt.% respectively, on the components A and B.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-292737

(43) 公開日 平成11年(1999)10月26日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/00	A B D	A 6 1 K 7/00	A B D C
			D
	A F K		A F K H
7/50		7/50	
31/07	A D F	31/07	A D F
審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-64007	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成10年(1998)2月27日	(72) 発明者	岩井 一郎 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内
(31) 優先権主張番号	特願平10-50184	(72) 発明者	長沼 雅子 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内
(32) 優先日	平10(1998)2月16日	(72) 発明者	畑尾 正人 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株 式会社資生堂第一リサーチセンター内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 ▲高▼野 俊彦 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫賦活剤

(57) 【要約】

【課題】 紫外線による皮膚免疫機能低下を防止することができる皮膚免疫賦活剤、皮膚免疫機能低下改善・防止剤若しくはランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤を提供すること。

【解決手段】 グルタチオンと特定の物質とを含有することを特徴とする免疫賦活剤皮膚免疫機能低下改善・防止剤若しくはランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グルタチオンと、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上とを含有することを特徴とする免疫賦活剤。

【請求項2】 グルタチオンと、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上とを含有することを特徴とする紫外線による皮膚免疫機能低下改善・防止剤。

【請求項3】 グルタチオンと、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上とを含有することを特徴とする紫外線によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤。

【請求項4】 請求項1、2又は3記載の免疫賦活剤または皮膚免疫機能低下改善・防止剤または防御剤を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、主に紫外線による

皮膚の免疫機能低下を外用により防止するための皮膚免疫賦活剤、皮膚免疫機能低下改善・防止剤、ランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤及びこれらを含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚は生体の最外層に位置する臓器であり、物理的、化学的及び生物学的侵襲を最も強く、直接的に被る器官であるが、近年、皮膚は最もよく発達した免疫臓器であることが明らかとなってきた。

【0003】 皮膚は、表皮の角化細胞、ランゲルハンス細胞、真皮の樹状細胞、血管内皮細胞、マクロファージ等から構成されているが、ランゲルハンス細胞は抗原処理、抗原提示能力によって皮膚免疫機能の中心的な役割を演じているとされ、外部からの異物としての抗原の進入に対し、すみやかに接触して処理し、リンパ節へ移動してT細胞にそれを提示し、以後の一連の免疫応答反応が始まると考えられている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 近年、紫外線自体の発癌性に加えて紫外線により皮膚免疫反応が低下する為に発癌を助長する可能性が指摘されるようになってきた。サンスクリーン等の日焼け止め化粧料によって紫外線を防御することが紫外線発癌の防止に極めて重要であるが、サンスクリーンを日常的に用いない季節でも日々紫外線を浴び続けることによって免疫抑制作用が現れる可能性もあり、発癌以外の生体への様々な悪影響も心配される。

【0005】 また、加齢によっても皮膚免疫機能が低下するように、紫外線以外の様々な原因で皮膚免疫機能が低下することが知られている。

【0006】 以上の理由から、日常的に用いることができる皮膚免疫賦活作用もしくは皮膚免疫機能低下の改善・防止作用を有する薬剤の開発が急務となっていた。

【0007】 しかしながら、様々な原因による皮膚免疫機能低下の相互関係に関する詳細な解明はなされておらず、例えば、加齢による皮膚免疫機能低下作用を抑制する物質が他の原因による皮膚免疫機能低下作用を抑制することができるという保証は全くない。

【0008】 また、従来、加齢すなわち老化による皮膚免疫機能低下防止に関する研究に比べ、紫外線による皮膚免疫機能低下防止に関する研究は必ずしも十分にはなされていない。

【0009】 例えば、加齢による皮膚免疫機能低下を抑制する物質として、経口によりグルタチオンを服用することが知られているが（例えば、フレグランスジャーナルNo. 82, 1987, 65頁参照）、グルタチオンが、外用によっても加齢による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否かあるいは紫外線による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否かについては全く

研究されていなかった。

【0010】本発明者らは、特に紫外線による皮膚免疫賦活作用もしくは皮膚免疫機能低下の改善・防止作用を有する薬剤について鋭意研究した結果、グルタチオンと特定の物質とを組み合わせると、優れた免疫賦活作用及び免疫機能低下改善、防止作用を発揮するという新たな知見を見だし、本発明を完成するに至った。

【0011】本発明は、主に紫外線による皮膚の免疫機能低下を外用により防止するための皮膚免疫賦活剤、皮膚免疫機能低下改善・防止剤、ランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤及びこれらを含む皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、グルタチオンと、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上とを含むことを特徴とする免疫賦活剤を提供するものである。

【0013】また、本発明は、グルタチオンと、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上とを含むことを特徴とする紫外線による皮膚免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

【0014】さらに、本発明は、グルタチオンと、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフ

フェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上とを含むことを特徴とする紫外線によるランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤を提供するものである。

【0015】また、本発明は、前記の免疫賦活剤または皮膚免疫機能低下改善・防止剤または防御剤を含むことを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】以下、本発明の構成について詳述する。

【0017】本発明に用いるグルタチオンとは、生体内に最も多く存在するSH化合物で、タンパク質その他のジスルフィドと酵素的、非酵素的に反応し、そのSHを維持する機能を有し、この反応で酸化型グルタチオンに変換される。

【0018】上記グルタチオンの配合量は、皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤若しくはランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤若しくは皮膚外用剤全量中、乾燥物として0.0005~20.0重量%、好ましくは0.001~10.0重量%である。0.0005重量%未満であると、紫外線による免疫機能低下改善・防止効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0019】本発明にグルタチオンと組み合わせて用いる物質は、 α -カロチン、 β -カロチン、 γ -カロチン、リコピン、クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、イソゼアキサンチン、ロドキサンチン、カプサンチン、クロセチン、1,4-ジアザジシクロオクタン、2,5-ジメチルフラン、2-メチルフラン、2,5-ジフェニルフラン、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 σ -トコフェロール、ヒスチジン、ドーパ、トリプトファン、メチオニン、アラニン、 α -グルコシルルチン、ルチン、キノリン、ドデシル硫酸ナトリウム、アジ化ナトリウム、クロロフィル、カテキン、スクワレン、プロアントシアニジンからなる群から選ばれた一種または二種以上であり、これらの物質は、いずれも、一重項酸素消去作用があることは知られているものの、皮膚免疫賦活作用、皮膚免疫機能低下改善・防止作用、ランゲルハンス細胞における細胞間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御作用は、知られていない物質である。

α -トコフェロール	-	-	◎	◎	◎
ナテン	-	◎	◎	◎	-

【0030】以下に、グルタチオンと本発明に用いる特定物質とを、外用により紫外線による免疫機能低下防止を目的とする皮膚免疫賦活作用剤若しくは皮膚免疫機能防止・改善剤若しくはランゲルハンス細胞における細胞

間接着分子-1 (ICAM-1) 発現抑制に対する防御剤として利用した実施例を示す。

【0031】

「実施例1 クリーム」

(処方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリスレート	18.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
β カロチン	0.05	
グルタチオン	0.1	
パラミノ安息香酸	0.5	
苛性カリ	0.2	
防腐剤	適量	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールとグルタチオンと苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。βカロチンを含む他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、

全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0032】

「実施例2 クリーム」

ステアリン酸	2.0	重量%
ステアリルアルコール	7.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
ポリオキシエチレン(25モル)セチルアルコールエーテル	3.0	
α -トコフェロール	1.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
プロピレングリコール	5.0	
グルタチオン	0.1	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備

乳化を行い、ホモキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0033】

「実施例3 クリーム」

(処方)

固形パラフィン	5.0	重量%
ミツロウ	10.0	
ワセリン	15.0	
流動パラフィン	41.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン		

モノラウリン酸エステル	2.0
石けん粉末	0.1
2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	3.0
硼砂	0.2
ルチン	0.05
グルタチオン	1.0
アスコルビン酸	2.0
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余
(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。	
【0034】	

「実施例4 乳液」

(処方)

ステアリン酸	2.5	重量%
セチルアルコール	1.5	
ワセリン	5.0	
流動パラフィン	10.0	
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	2.0	
ポリエチレングリコール1500	3.0	
トリエタノールアミン	1.0	
カルボキシビニルポリマー	0.05	
(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)		
グルタチオン	1.0	
α-トコフェロール	0.01	
パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
アルブチン	3.5	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	
(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。		
【0035】		

「実施例5 乳液」

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3.0	
2-エチルヘキシルパラメトキシ桂皮酸	4.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン		
モノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	

グルタチオン	1.0
β -カロチン	0.5
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.0
エチルバラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜなが

らこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0036】

「実施例6 ゼリー」

(処方)

95%エチルアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン(50モル)オレイル アルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(商品名: カーボボール940, B.F. Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0.15	
L-アルギニン	0.1	
パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0.1	
酸化チタン	5.0	
グルタチオン	10.0	
メチオニン	0.7	
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン スルホン酸ナトリウム	0.05	
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05	
メチルバラベン	0.2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にカーボボール940を均一に溶解し、メチオニン、グルタチオン、チオアタウリンを添加する。一方、95%エタノールに、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、

水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する

【0037】

「実施例7 美容液」

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール	1.0	
バントテニールエチルエーテル	0.1	
カテキン	0.15	
メチルバラベン	0.15	
グルタチオン	1.0	

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C相)

グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名: カーボボール940, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水	残余
-----	----

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち容器に充填を行う。
【0038】

「実施例8 バック」

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0	重量%
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0	
グルタチオン	2.0	

(B相)

α -トコフェロール	0.01	
オリーブ油	5.0	
酢酸トコフェロール	0.2	
エチルパラベン	0.2	
香料	0.2	

(C相)

ポリビニルアルコール	13.0	
------------	------	--

(ケン化度90、重合度2,000)

エタノール	7.0	
-------	-----	--

精製水	残余	
-----	----	--

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え、たのち容器に充填を行う。
【0039】

「実施例9 固形ファンデーション」

(処方)

タルク	43.1	重量%
カオリン	15.0	
セリサイト	10.0	
亜鉛華	7.0	
二酸化チタン	3.8	
黄色酸化鉄	2.9	
黒色酸化鉄	0.2	
スクワラン	8.0	
イソステアリン酸	4.0	
モノオレイン酸POEソルビタン	3.0	
オクタン酸イソセチル	2.0	
グルタチオン	0.2	
ルテイン	0.1	
防腐剤	適量	
香料	適量	

(製法) タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、ルテイン、防腐剤、香料を加え良く混練し、その後、容器に充填、成型する。
【0040】

「実施例10 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)」

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3	重量%
セリサイト	5.4	
カオリン	3.0	
黄色酸化鉄	0.8	
ベンガラ	0.3	
黒色酸化鉄	0.2	